



TITLE:

<原著>Immune Deviation に関する研究：〔第 1 篇〕結核死菌体によるツベルクリン・アレルギーの抑制

AUTHOR(S):

野村, 繁雄

CITATION:

野村, 繁雄. <原著>Immune Deviation に関する研究：〔第 1 篇〕結核死菌体によるツベルクリン・アレルギーの抑制. 京都大學結核研究所紀要 1967, 15(2): 70-79

ISSUE DATE:

1967-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51801>

RIGHT:

Immune Deviation に関する研究

〔第1篇〕 結核死菌体によるツベルクリン・アレルギーの抑制

京都大学結核研究所内科学第二部（主任 教授 辻 周介）

野 村 繁 雄*

（受付 昭和42年1月20日）

1. 緒 言

アレルギー現象には即時型アレルギーと遅延型アレルギーとがあり、いずれも抗原抗体反応に基づく現象であり、前者には血清抗体が、後者には細胞抗体が関与していると考えるのが今日の免疫学に於ける通説である¹⁾。

近年の免疫学の進歩によって、即時型アレルギーの血清抗体に就いてはかなり詳細に研究が進められ、その分子構造に至る迄大略は解明されつつある。

しかしながら、一方遅延型アレルギーに関してはただ、そのアレルギー状態が血清では出来ないのに、リンパ性細胞によってのみ受身伝達され得ることから、抗体が血中にはなく細胞と密接な関係にあると推論され、その抗体を細胞抗体と呼称しているだけである²⁾。今日の時点では抗体自身の証明は全くなされていないと言っても差支えない。むしろ、Lawrence 等³⁾、Baram 等⁴⁾の人における、辻等⁵⁾のウサギにおける、又 Kochan 等⁶⁾のモルモットにおける所謂 Transfer Factor の研究は、遅延型アレルギーの発生に Conventional Antibody でない Factor(s) の介入し得る可能性を指示しているものである。

この様に、遅延型アレルギーのメカニズムは今日全く五里霧中の状態にあるに等しいのであ

るが、その解明の一つの手がかりは、比較的知識の豊富な血中抗体産生機構と対比して考えることによって得られるであろう。

さきに、Uhr, Salvin, Pappenheimer⁷⁾ は所謂 Jones-Mote 型アレルギーに関する研究結果から、遅延型アレルギーの抗体は血中抗体産生の前段階として発生して来るものであり、従って之等両型の抗体産生機構は一元的なメカニズムに帰せしめることが出来ると提唱した。甚だ魅力的な Hypothesis であるが、之に対しては尚異論も多い (Raffel 等⁸⁾)。

ひるがえって、我々は臨床的に遅延型アレルギーと血中抗体産生とが解離し得る事実を知っている。例えば、Sarcoidosis, Hodgkin's disease, Ataxia teleangiectasia の患者では、屢々遅延型アレルギーの陰性化を見るのに血中抗体産生は正常に近く保持されていることが知られている⁹⁻¹⁷⁾。

Agammaglobulinemia の場合はこの反対である¹⁸⁾。

この様な臨床的な事実は、遅延型と即時型アレルギーの発生機構が必ずしも完全にオーバー

* Shigeo NOMURA, Second Department of Medicine (Chairman Prof., Shusuke TSUJI), Tuberculosis Research Institute, Kyoto University

ラップし得るものでないことを示唆するものであろう。

一方この様な解離現象を動物実験で観察することは必ずしも容易ではない。勿論、蛋白抗原を Freund's Incomplete Adjuvant と共に感作した場合、血中抗体のみが産生され遅延型アレルギーは発生しないことは良く知られたことであるが、之が果して現象の解離であるのか、単に感作が不完全であるという量的な問題なのか不明である。

先に、教室の泉はツベルクリン・アレルギーの研究途上において、結核死菌感作によるツベルクリン反応陽性ウサギ(1964)^{19,20)}及びモルモット(1965)^{21,22)}に結核死菌を静注すると、細胞抗体の支配するツベルクリン反応は一過性に陰性化する、即ち脱感作されるが、沈降反応、Middlebrook-Dubos凝集反応によって検知される血中抗体にはいささかの変動のないことを見出した。

そして、この様な解離現象を得た原因を、結核死菌体をそのまま使用したことに帰して、Particulate Antigen を細胞抗体の研究上の一手段として用いることの可能性を示唆している。

Particulate Antigen に関連して、最近 Asherson 等(1965)²³⁾によって“Immune Deviation”なる現象が報告されている。彼等はモルモットを用いて、蛋白抗原を Freund's Complete Adjuvant と共に感作する前に、同じ蛋白抗原をカリミヨウバンで沈澱させて Particulate Antigen の形で投与しておく、対照動物に較べて血中抗体産生は差異なく行われるのに対して、細胞抗体産生は著しく抑制遅延される事実を見出し、この現象にみられる血中抗体と細胞抗体の解離を Immune Deviation と称した。

従って、泉の実験も Immune Deviation 或は Immune Dissociation (著者はこう呼びたい)に属するものと考えられる。併し、この実験では、一方に結核菌の蛋白成分に対する反応であるツベルクリン反応を、他方に多糖体成分に対する反応である沈降反応、Middlebrook-Dubos

反応を対立させているので、抗原特異性に関して疑義を残していると考えられた。

以上の如く、臨床的のみならず動物実験によっても、遅延型と即時型アレルギーを解離せしめることが出来る様であり、従って之等両型の抗体産生機構に対して、Uhr, Salvin 等の一元説に反して、2元説を樹立する可能性を示すという意味で、Immune Deviation の実験は甚だ重要な問題である。かかる実験より著者は Asherson 等がモルモットで観察した結果が、他の動物種、例えばウサギにおいても成立し得るものかどうかを検討し、更に泉の実験を詳細に補足検討したので、ここに報告する。

2. 実験材料及び実験方法

1. 実験動物：体重 2~2.5 kg の市販白色成熟ウサギ(雌)を使用した。

2. 結核死菌による感作方法：BCG 死菌 50mg (乾燥重量)を生理的食塩水に浮遊させ、流動パラフィン 1ml, ラノリン 0.5ml と混合攪拌し、これを二分して 1ml 宛ウサギの両側大腿部皮下に注射した。

3. 感作前及び感作後における結核死菌の投与方法：BCG 加熱死菌の一定量(乾燥重量)を夫々生理的食塩水 1ml に浮遊させて耳静脈より投与を行った。

4. 炭粉浮遊液の投与方法：古梅園製墨汁液を生理的食塩水で洗滌し、1,000 r.p.m. 10分の遠沈を3回反復してニカワ成分を除き、炭粉の Packed 量 1ml を生理的食塩水 5ml に浮遊せしめて、これを耳静脈より投与した。

5. ツベルクリン皮内反応：国立予防衛生研究所製旧ツベルクリン原液を生理的食塩水により一定濃度に稀釈し、剃毛せるウサギの側腹部皮内に 0.1 ml 注射し、5, 24及び48時間目の発赤を主とし硬結を伴う皮膚反応を観察した。(以下「ツ」反応と略す。)

6. 血球数の測定：ウサギの耳静脈より採血し、赤血球用メランジュール及び白血球用メランジュールを用いて通常の方法により測定した。

7. 血清反応 被検血清：心臓穿刺にて採血し、室温放置して凝固後、2,500 r.p.m., 15分で遠沈して血清を分離し、56°C, 30分非働化した後、血清反応に使用した。

結核菌系に対する血清反応としては、ツベルクリン蛋白 (PPD-S) を抗原とする Boyden 凝集反応、結核菌抽出液中の多糖体が抗原と考えられている沈降反応及びツベルクリン多糖体が抗原と推定されている

Middlebrook-Dubos 凝集反応を行った。

(1) Boyden 凝集反応：Boyden 等²⁴⁾の記載した方法に準じ、pH 7.2 で 20,000 倍稀釈タンニン酸生理的食塩水で処理した 2.5% ヒツジ赤血球浮遊液 1ml を PPD-S (Parke-Davis Co. U. S. A.) 500 μ g にて pH 6.4 の条件下で感作し、この血球 0.05 ml を 100 倍稀釈正常ウサギ血清を含む生理的食塩水で稀釈した被検血清 0.5 ml に加え、一夜室温に放置した後、Stavitsky 等²⁵⁾の判定基準に従って判定した。

(2) 沈降反応：大原²⁶⁾の方法に従い、H 37 Rv 株の脱脂結核死菌菌体を加熱浸出した 100 倍水溶液を抗原として用いた。被検血清は 1.5% アラビアゴム生理的食塩水溶液によって稀釈して用いた。村田の試験管を用い、被検液に抗原液を重層する重層法²⁷⁾により 37°C, 2 時間放置後判定した。

判定基準 ++ 1mm 以上の沈降帯

++ 0.5~1mm の沈降帯

+ 0.5 mm 以下の沈降帯を認めたもの

(3) Middlebrook-Dubos 凝集反応：Middlebrook-Dubos 等²⁸⁾の記載に準じ、2.5% ヒツジ赤血球浮遊液 1ml を予研製旧ツベルクリン原液 0.5ml で 37°C, 2 時間の条件下で感作し、その 0.05ml を生理的食塩水で稀釈した被検血清 0.5ml に加え、37°C, 2 時間反応せしめ、一夜室温に放置した後判定した。

8. 血清蛋白の電気泳動分画：1.5 × 5.5 cm のセルローズアセテート膜 (Separax, 富士写真フィルム製, 東京) を使用し、小川²⁹⁾の記載に従い、血清 0.0004 ml を pH 8.6, 0.075 M Veronal Buffer を用いて、0.8mA 40 分泳動し、Ponceau 3 R で蛋白染色し、Lumicon P₂ (萱垣医理工工業製, 東京) のデンストメーターを用い、波長 500m μ で定量して算出した。

なお、総蛋白量は日立血清蛋白計 (日立製作, 東京) によって測定した。

3. 実験成績

1 結核死菌感作ウサギに対する結核死菌静注 Challenge の及ぼす影響

(1) BCG 死菌 5mg 投与後のツベルクリン反応：

表 1 に示す如く、BCG 死菌感作 5 週目のウサギを用い、BCG 死菌 5mg 静注投与後のツベルクリン感受性を 10 倍稀釈旧ツベルクリン液 (以下 1:10 O.T. と記載する) で逐日的に観察した。

感作 5 週目では全例に陽性であった「ツ」反応が、Challenge 直後では全例が陰性化し、1 日目では 7 例中 5 例、2 日目では 7 例中 2 例に同じく陰性化がみられ、ツベルクリン・アレル

表 1 BCG 死菌感作ウサギのツベルクリン反応の BCG 死菌静注 Challenge 後の推移

ウサギ 番号	判 定 時 間	感作 5 週目	Challenge 即 時	1	2	3	4	5	7	10	14日目
2794	24	25×25(++)	0×0	16×16(++)	14×14(++)	12×12(++)	→	→	10×9(++)	14×14(++)	15×15(++)
	48	21×18(++)	0×0	12×12(++)	16×15(++)	8×8(++)			12×13(++)	15×14(++)	16×15(++)
2789	24	26×26(++)	0×0	0×0	0×0	22×21(++)	16×16(++)	14×14(++)	—	—	—
	48	18×18(++)	0×0	0×0	0×0	17×19(++)	11×11(++)	16×16(++)			
2784	24	18×18(++)	0×0	0×0	0×0	15×15(++)	18×17(++)	12×12(++)	18×18(++)	21×19(++)	28×26(++)
	48	18×17(++)	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	18×17(++)	15×16(++)	20×19(++)	19×19(++)
2827	24	26×24(++)	0×0	11×11(++)	13×13(++)	12×12(++)	14×14(++)	12×12(++)	17×16(++)	7×7(++)	—
	48	31×28(++)	0×0	10×10(++)	16×16(++)	14×12(++)	14×14(++)	11×11(++)	14×14(++)	12×12(++)	
2823	24	26×26(++)	0×0	0×0	0×0	7×7(++)	0×0	16×14(++)	→	12×11(++)	16×16(++)
	48	28×26(++)	0×0	0×0	11×11(++)	11×11(++)	14×14(++)	14×14(++)		12×12(++)	15×16(++)
2830	24	31×29(++)	0×0	0×0	14×14(++)	15×15(++)	→	→	17×15(++)	12×12(++)	—
	48	37×32(++)	0×0	0×0	14×14(++)	0×0			10×10(++)	9×9(++)	
2837	24	29×29(++)	0×0	0×0	14×14(++)	14×14(++)	→	→	16×17(++)	—	—
	48	45×36(++)	0×0	0×0	16×16(++)	0×0			14×15(++)		

数値は反応の縦径×横径 mm

+ 著明な発赤

++ 著明な発赤及び硬結

感作：BCG 死菌 50mg+Adjuvant 皮下投与

Challenge：BCG 死菌 5mg 静注投与

ツベルクリン反応：1:10 O.T. 0.1 ml 皮内注射

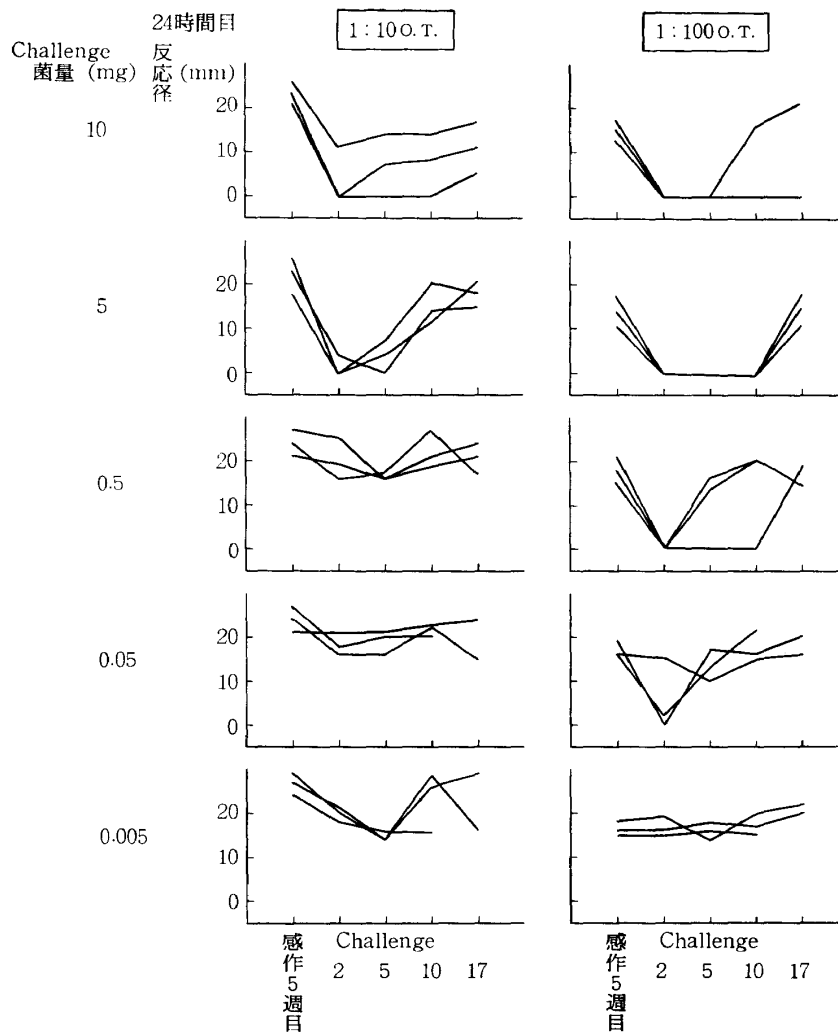


図 1 BCG 死菌感作ウサギのツベルクリン反応の脱感作と Challenge 菌量

ギーの脱感作が起っていることが示されたが、「ツ」反応は2～3日目にかけて再び陽性となりはじめ、このツベルクリン・アレルギーの脱感作は極めて一過性であることを示した。

(2) BCG 死菌 Challenge における菌量のツベルクリン反応の脱感作に及ぼす影響：

(1) と同じく感作5週目のウサギ3羽を一群として BCG 死菌 10, 5, 0.5, 0.05, 0.005mg を静注投与後、1:10 O.T. 及び 1:100 O.T. を用いて「ツ」感受性を日を逐って調べると、図1に示す如く、1:10 O.T. による反応を陰性化するためには BCG 死菌 5mg 以上を要するが、1:100 O.T. では 0.05mg でも脱感作が起ることが示された。

即ち、Challenge 菌量の多少が脱感作の程度

と略々平行していることが観察された。

(3) BCG 死菌 Challenge の結核血中抗体に及ぼす影響：

BCG 死菌感作後5週目のウサギに BCG 死菌 10mg 及び 1mg を Challenge した後2日目、5日目、10日目の血清について Boyden 凝集反応、沈降反応及び Middlebrook-Dubos 凝集反応を行った。その結果は表2に示す如く、血清の各抗体価に Challenge 後の変動は認められなかった。

従って、これらの血中抗体は「ツ」反応にみられたような Challenge の影響を受けていないことを知った。

即ち、同じツベルクリン蛋白に対する反応でありながら、細胞抗体の関与するツベルクリン・アレルギーは脱感作されたが、一方血中抗体の

表 2 BCG 死菌感作ウサギの血中抗体に BCG 死菌 Challenge の及ぼす影響

Challenge 量 (mg)	ウサギ 番 号	血 清 採 取 日	ツベルクリ ン反応		Boyden 抗 体 価 (10×2^x)				沈降抗体価 (2^x)		Middlebrook-Dubos 凝 集 抗 体 価 (5×2^x)			
			10	20mm	0	1	5	10	1	5	0	1	5	10
10	2668	感作 5 週目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		Challenge 2	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		5 日目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
	2680	感作 5 週目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		Challenge 2	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		5 日目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
	2673	感作 5 週目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		Challenge 2	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		5 日目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
1	2674	感作 5 週目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		Challenge 2	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
		5 日目	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

(1:100 O.T. 24時間目の反応径) (P. P. D. 抗 原 結 核 菌 水 抽 出 液 O. T.)

関与する Boyden 凝集反応に変動が認められなかったことは、同一抗原に対する抗体でありながら細胞抗体と血中抗体に対し、Challenge の及ぼす効果に差異のあることを示すものである。

(4) BCG 死菌 5 mg Challenge の血液所見に及ぼす影響：

(i) 赤血球、白血球数に及ぼす影響：

表 3 (i) に示す如く、感作及び Challenge によって赤血球数及び赤血球容積の減少がみられたが、白血球数に関してはツベルクリン反応の陰性化を来たと思われるような著明な減少及びリンパ球の激減といったような効果はみられなかった。このことは BCG 死菌静注によるツベルクリン・アレルギーの陰性化は 6-MP, Methotrexate, Cyclophosphamide 等の投与時にみられる様な白血球減少による「ツ」反応の陰性化の様な非特異的なメカニズムに基くものではなく、免疫学的な現象であることを示唆している。

(ii) 血清蛋白に及ぼす影響：

表 3 (ii) に示す如く、感作によって、総蛋白

量は増加し、アルブミンの減少、グロブリンの増加、従って A/G 比の低下が認められたが、Challenge によっては特に一定のグロブリン分画の著明な変動は認められなかった。

表 3 BCG 感作ウサギの血液所見の BCG 死菌静注 Challenge 後の推移

(i)

血清採取日	赤血球数 ($/\text{mm}^3$)	白血球数 ($/\text{mm}^3$)	血色素量 (g/dl)	赤血球容積 (%)
正 常	643	8000	11.3	43.8
感作 5 週目	533	8106	10.3	41.5
Challenge 2 日目	492	7673	10.3	34.7
4 日目	420	7240	9.8	32.0

(各10羽の平均値)

(ii)

血清採取日	血清蛋白分画 (g/dl)						
	総蛋白量	アルブミン	グロブリン				A/G
			α	β_1	β_2	γ	
正 常	5.7	3.62	0.63	0.38	0.40	0.67	1.75
感作 5 週目	7.4	4.00	0.87	0.53	0.71	1.27	1.21
Challenge 2 日目	7.6	3.83	0.68	0.63	1.03	1.18	1.02
4 日目	6.9	3.57	0.61	0.47	0.91	1.35	1.08

(各10羽の平均値)

表 4 BCG 死菌感作ウサギのツベルクリン反応に炭粉静注投与の及ぼす影響

ウサギ番号	判定時間	感作 5 週目	炭粉投与即時	1	4	7 日 目
2743	24	24×22(++)	20×17(++)	17×17(++)	21×20(++)	25×25(++)
	48	18×18(++)	17×16(++)	16×14(++)	19×16(++)	19×19(++)
2750	24	15×14(++)	15×15(++)	17×16(++)	17×17(++)	19×19(++)
	48	16×14(++)	17×19(++)	16×14(++)	17×15(++)	18×17(++)
2749	24	21×21(++)	18×18(++)	22×22(++)	21×19(++)	16×16(++)
	48	18×18(++)	17×17(++)	19×19(++)	17×14(++)	14×14(++)

数値は反応の縦径×横径 mm

+ 著明な発赤

++ 著明な発赤及び硬結

(5) 炭粉の静注投与の影響：

以上の様な結核死菌による脱感作効果が、抗原特異性のある免疫学的な現象であるのか乃至は単に網内系細胞の非特異的なブロックングによっても惹起し得るものであるのかを吟味するために、炭粉を静注投与したが、表 4 に示す如く、「ツ」反応に対してはいささかの影響も与えなかった。

2. 結核死菌の感作前静注投与が感作に及ぼす影響 (Asherson 型の Immune Deviation)：

BCG 死菌と Freund の Adjuvant を用いてウサギを感作する 3 日前に、BCG 5 mg の静注投与を行った。対照実験としては、BCG 死菌静

注投与のみ、及び BCG 死菌感作のみを行った。

(1) ツベルクリン反応に及ぼす影響：

表 5, 6 に示す如く、感作後 5, 7, 10, 15 週のいずれの時期においても、感作群ではすべて「ツ」反応陽性を示したのに対して、静注後感作した群では「ツ」反応は殆んど陰性又は著明に減弱していた。即ち、BCG 死菌静注投与の前処置によって、ツベルクリン・アレルギーの発生が明らかに抑制されることが示された。尚死菌静注のみによっては「ツ」感受性は殆んど発現しなかった。

(2) 結核血中抗体 及び 血清蛋白に 及ぼす 影響：

感作 5 週目に採血した血清について、結核血中抗体の検討を加えた結果、表 7 に示す如く、Boyden 凝集反応、沈降反応、Middlebrook-Dubos 凝集反応は対照の感作群のみと変わりない陽性成績が得られた。

即ち、菌体の前処置によって、ツベルクリン・アレルギーの発現は抑制されるが、血中抗体の産生は抑制されなかった。

其他、血清総蛋白量、A/G 比も対照群に較べて変わりなく、菌体の前処置によって影響を受けないことを知った。

4. 考 按

緒言において述べた如く、泉はウサギ及びモルモットにおいて感作後、結核死菌を静注 Challenge することにより、遅延型アレルギーの「ツ」反応のみが選択的に脱感作され、血中抗体には何等の影響をも受けないことを観察し

表 5 BCG 死菌静注投与が BCG 死菌感作ウサギのツベルクリン反応に及ぼす影響 (感作 5 週目)

実験群	ウサギ番号	ツベルクリン反応			
		1:10 O.T.		1:100 O.T.	
		24	48時間	24	48時間
感 作 群	2800	18×18(++)	18×12(++)	14×14(±)	0×0
	2845	21×21(++)	28×27(++)	18×15(++)	22×22(++)
	2846	20×18(++)	19×18(++)	14×12(++)	14×14(++)
静 注 + 感 作 群	2812	0×0	0×0	0×0	0×0
	2816	12×12(++)	0×0	0×0	0×0
	2842	20×18(±)	24×19(++)	14×12(±)	14×14(±)
	2838	0×0	0×0	0×0	13×13(±)
	2840	16×14(++)	0×0	0×0	0×0
静 注 群	2799	0×0	0×0	0×0	0×0
	2803	14×12(±)	0×0	0×0	0×0

数値は反応の縦径×横径 mm

± 著明でない発赤, + 著明な発赤, ++ 著明な発赤及び硬結

表 6 BCG 死菌静注投与の BCG 死菌感作ウサギのツベルクリン反応に及ぼす影響

実験群	ウサギ 番 号	ツベルクリン 反 応 1:10 O.T.							
		感作5週目		感作7週目		感作10週目		感作15週目	
		24	48時間目	24	48時間目	24	48時間目	24	48時間目
感 作 群	2764	0×0	0×0	15×14(±)	11×11(±)	16×15(±)	16×16(±)	17×17(±)	16×16(±)
	2771	24×24(±)	14×14(±)	15×15(±)	14×14(±)	16×15(±)	18×15(±)	17×17(±)	18×18(±)
	2775	15×15(±)	18×18(±)	21×21(±)	16×16(±)	16×16(±)	20×17(±)	14×14(±)	16×16(±)
静 + 注 感 作 群	2766	18×18(±)	14×14(±)	14×14(±)	12×12(±)	0×0	0×0	15×15(±)	11×11(±)
	2767	0×0	0×0						
	2782	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	18×18(±)	16×16(±)
静 注 群	2765	12×12(±)	11×11(±)	16×16(±)	18×18(±)	18×17(±)	14×14(±)	0×0	0×0
	2770	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0	0×0

数値は反応の縦径×横径 mm

± 著明でない発赤

+ 著明な発赤

++ 著明な発赤及び硬結

表 7 BCG 死菌静注投与の BCG 死菌感作ウサギの血中抗体及び血清蛋白に及ぼす影響
(感作5週目)

実験群	ウサギ 番 号	Boyden 抗 体 価 (10×2 ^x)			沈降抗体価 (2 ^x)		Middlebrook-Dubos 凝 集 抗 体 価 (5×2 ^x)			血 清 蛋 白 総蛋白 A/G g/dl			
		0	1	5	10	1	5	0	1	5	10		
感 作 群	2800	<div></div>				<div></div>		<div></div>				7.8	1.61
	2845	<div></div>				<div></div>		<div></div>				5.6	1.21
	2846	<div></div>				<div></div>		<div></div>				5.6	1.57
静 注 + 感 作 群	2812	<div></div>				<div></div>		<div></div>				6.4	0.97
	2816	<div></div>				<div></div>		<div></div>				6.8	1.19
	2842	<div></div>				<div></div>		<div></div>				6.0	1.45
	2838	<div></div>				<div></div>		<div></div>				5.6	1.50
	2840	<div></div>				<div></div>		<div></div>				4.8	2.04
静 注 群	2799	<div></div>				<div></div>		<div></div>				6.8	1.58
	2803	<div></div>				<div></div>		<div></div>				6.4	1.02

(P.P.D. 抗 原 結核菌水抽出液 O.T.)

たのであるが、この際抗原が蛋白と多糖体という様に異なっている点を吟味する必要のあることを述べていた。今回の著者の実験では、蛋白を抗原とする Boyden 反応においても、他の沈降反応や Middlebrook-Dubos 反応と同様の態度をとることを明らかにし、確かにこの死菌静注による Challenge が同一抗原に対しても遅延型反応のみを脱感作することを証明した。

且つ、この脱感作現象の効果は、投与する菌体の量に平行することから、確かに菌体の静注

投与そのものの影響であることも確認し得た。又この現象は炭粉投与による網内系細胞の非特異的なブロッキングによっては惹起出来ないことから、免疫学的な現象であることを確かめた。更に、白血球数や血清蛋白像にも影響がないことから、これらの変化に基づく2次的な現象でもないと考えられた。

以上の如く、泉が見出し著者が確認したこの静注投与による脱感作現象は、遅延型アレルギーと即時型アレルギーの免疫学的な解離現象で

あることが確かであり、Immune Deviation 又は Immune Dissociation の一つの現象として取上げることが出来る。

即時型アレルギーの脱感作が血中抗体の中和現象という様に比較的容易に理解される現象であるのに対して、従来遅延型アレルギーの脱感作は通常困難で、少量の抗原を反復投与してはじめて起し得るものであり、しかもこの場合、同時に同一抗原に対する血清抗体の脱感作も伴うものと考えられてきた³⁰⁾。

従って、著者の結核菌体の静注投与による脱感作は、従来の可溶性抗原による脱感作作用とは可成り本質的な差異を有するものと考えられる。

次に、Asherson 等がモルモットで見出した Immune Deviation の現象を、ウサギに結核死菌を静注前処置して3日後に、結核死菌感作を行うという方法によって確認し得た。

以上の二系の実験において、現象の鍵は抗原が結核死菌体という Particulate な形であることにあると考えられる。

Dixon 等 (1955)³¹⁾, Turk 等 (1961)³²⁾, Battisto 等 (1962)³³⁾, Gregg 等 (1963)³⁴⁾, Dvorak 等 (1965)³⁵⁾, Weigle (1966)³⁶⁾ によって可溶性抗原の前投与により免疫反応が抑制されることが報告されているが、之等は同時に遅延型反応も即時型の抗体産生をも抑制される場合が多く、用いた抗原は比較的少量でもいずれも Immune Paralysis のカテゴリーに入れるべき現象である。

又、Dresser 等³⁷⁾の指摘する様に、可溶性抗原といえども、厳密な意味では、Particle を含んでいるものであることを考慮せねばなるまい。従って、Asherson 等及び泉や著者の行った Particulate Antigen による Immune Deviation の現象こそ、遅延型アレルギー発生のメカニズムの追求に新しい手掛りを与えるものとする。

Particulate である以上、生体内において抗原がまず遭遇するのは、Macrophage による嚥喰現象であろう。この Macrophage の中で抗原が如何に処理され、又処理された抗原が遅延

型アレルギーの発生過程に如何なる意義を有するものであるかは、今日論議すべき材料を持ち得ない。但し、Transfer Factor なるものが、この意味において考慮せられる可能性はある。

ともあれ、著者の今回の実験結果は、抗原が Macrophage によって嚥喰されるという現象の意義が、即時型アレルギーに対してよりも遅延型アレルギーに対して、より大であることを示唆している様に思われる。既に成立している遅延型アレルギーも、又之から発生しようとする遅延型アレルギーも、共に特異抗原による網内細胞 (Macrophages) のブロックングによって抑制されるという事実及びその様な現象が即時型アレルギーでは起らないという事実は、甚だ興味ある研究テーマとして将来の分析を待つものであろう。

この様に、Immune Deviation は細胞抗体と血中抗体の差異又はその産生機構の解明への一つの手掛りを与える重要な現象であると考えられるが、著者の今回の実験において、複雑多岐な抗原成分を含む結核菌体を用いたことは、現象の解明に繁雑さを加えるものと考えられ、今後 Simple Protein を用いての研究を併せ行う必要があると信ずる。

5. 総 括

BCG 死菌感作の前後に、BCG 死菌をウサギに静注投与することの、ツベルクリン・アレルギー及び結核血中抗体に及ぼす影響について検討を加えた。

1 (1) BCG 死菌感作ウサギに BCG 死菌 5mg を静注 Challenge すると、「ツ」反応の陰性化がみられたが、ほぼ数日間に終る一過性の現象であった。

(2) BCG 死菌感作ウサギにおける「ツ」反応の脱感作に対する BCG 死菌 Challenge 菌量及び O.T. の濃度について検討を加えた結果、Challenge 菌量の多少が脱感作の程度と略々平行することを知った。

(3) BCG 死菌感作ウサギに BCG 死菌で静注 Challenge を行っても、結核血中抗体には何らの変動もみられなかった。

(4) (3) の実験ウサギの血液所見の推移については、赤血球数、白血球数のいずれにも有意の変化はみられず、又血清蛋白分画についても有意の変動がみられなかった。

(5) BCG 死菌感作 ウサギに炭粉を静注投与したが、「ツ」反応に対してはいささかの影響もみられなかった。

(4), (5) からこの脱感作現象が非特異的な機序によるものではないことがうかがわれた。

2 (1) BCG 死菌を前投与した後に、BCG 死菌で感作すると、著明な「ツ」反応の発現の抑制がみられ、かつその抑制の持続期間は10~15週に及んだ。

(2) (1) のウサギの結核血中抗体の産生には全く抑制はみられなかった。又血清蛋白に対しても影響はみられなかった。

以上の実験結果から、Particulate Antigenの意義及び細胞抗体の産生機構に対するMacrophageの意義について考按を加えた。

(本論文の要旨は、第41回日本結核病学会総会昭和41年6月札幌に於て発表した。)

謝辞：本稿を終るに臨み、本研究の御指導並に御校閲を賜った辻周介教授に篤く御礼申し上げます。

又、研究面での御協力を頂いた大島駿作助教授並に泉孝英博士に深く感謝致します。

なお、実験遂行の上に御協力頂いた木津啓氏、和田ひな氏に感謝致します。

文 献

- 1) Raffel, S.: Immunity, Edited by S. Raffel, New York, Appletton-Century-Crafts, Inc., p. 279~355, 1961.
- 2) Gell, P.G.H.: Cellular Hypersensitivity, Int. Arch. Allergy, 18, 39~54, 1961.
- 3) Lawrence, H.S. (Introduced by William S. Tillett): The Cellular Transfer of Cutaneous Hypersensitivity to Tuberculin in Man, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 71, 516~522, 1949.
- 4) Baram, P., and Mosko, M.M.: A Dialysable Fraction from Tuberculin-Sensitive Human White Blood Cells Capable of Inducing Tuberculin-Delayed Hypersensitivity in Negative Recipients, Immunology, 8, 461~474, 1965.
- 5) Tsuji, S., Oshima, S., Oshiro, M., and Izumi, T.: Studies on the "Transfer Factor of Tuberculin Hypersensitivity in Animals. I. Observation of Successful Passive Transfer of Ether Disrupted Alveolar Macrophages or Serum of Sensitized and Challenged Rabbits, J. Immunology, 93, 838~849, 1964.
- 6) Kochan, I., Bendel, Jr., W. L.: Passive Transfer of Tuberculin Hypersensitivity in Guinea Pigs, J. Allergy, 37, 284~294, 1966.
- 7) Uhr, J.W., Salvin, S.B. and Pappenheimer, A.M.: Delayed Hypersensitivity. II. Induction of Hypersensitivity in Guinea-Pigs by Means of Antigen-Antibody Complexes, J. Exp. Med., 105, 11~24, 1957.
- 8) Raffel, S.: Immunity, Edited by S. Raffel, New York, Appletton-Century-Crafts, Inc., p. 351, 1961.
- 9) Aronson, J.D.: BCG Vaccination in Sarcoidosis, Am. Rev. Tuberc., 62, 408~417, 1950.
- 10) Rostenberg, A., Szymanski, F.J., Brebis, G. J., Haeberlin, J. B., and Senear, F. E.: Experimental Studies on Sarcoidosis, A. M. A. Arch. Derm. Syp., 67, 306~314, 1953.
- 11) Sones, M., and Israel, H.L.: Altered Immunologic Reactions in Sarcoidosis, Ann. Int. Med., 40, 260~268, 1954.
- 12) Gitron, K.M.: Skin Tests in Sarcoidosis, Tubercle., 38, 33~41, 1957.
- 13) Epstein, W.L., and Mayock, R.L.: Induction of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Sarcoidosis, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 96, 786~787, 1957.
- 14) Greenwood, R., Smellie, H., Barr, M., and Cunliffe, A. C.: Circulating Antibodies in Sarcoidosis, Brit. Med. Journal, 1388~1391, 1958.
- 15) Chase, M. W.: Delayed-Type Hypersensitivity and the Immunology of Hodgkin's Disease, with a Parallel Examination of Sarcoidosis, Cancer Research, 26, 1097~1120, 1966.

- 16) Young, R. R., Austen, K. F., and Moser, H.W.: Abnormalities of Serum Gamma 1A Globulin and Ataxia Telangiectasia, *Medicine*, 43, 423~433, 1964.
- 17) Peterson, R.D.A., Kelly, W. D., and Good, R.A.: Ataxia Telangiectasia. Its Association with a Defective Thymus, Immunological-Deficiency Disease, and Malignancy, *Lancet*, i, 1189~1193, 1964.
- 18) Good, R.A., Varco, R. L., Arst, J. B., and Zak, S. J.: Transplantation Studies in Patients with Agammaglobulinemia, Second Tissue Homotransplantation Conference, *Ann. New York Acad. Sc.*, 64, 882~928, 1956.
- 19) 泉孝英：ツベルクリン感受性伝達因子に関する研究 第I篇 Myrvik の Alveolar Macrophages に関する免疫学的検討, *アレルギー*, 13 (7), 524~529, 昭和39。
- 20) Izumi, T., Study on Some Immunological Aspects of Rabbits Vaccinated and Challenged with BCG, *Acta Tuberculosa Jap.*, 14, 14~21, 1964.
- 21) 泉孝英, シンポジウム, Ⅲ. 即時反応及び遅延反応にて予定発言として発表, 第15回日本アレルギー学会総会, 東京, 昭和40年10月。
- 22) 辻周介, 大島駿作, 泉孝英, 野林繁雄, 宮城征四郎, ツベルクリン・アレルギーの脱感作に関する研究 (結核菌体によるツベルクリン・アレルギーの抑制), 第41回日本結核病学会, 札幌, 昭和41年6月。
- 23) Asherson, G.L., and Stone, S.H.: Selective and Specific Inhibition of 24 Hour Skin Reactions in the Guinea Pig. I. Immune Deviation: Description of the Phenomenon and the Effects of Splenectomy. *Immunology*, 9, 205~217, 1965.
- 24) Boyden, S.V.: The Absorption of Proteins of Erythrocytes Treated with Tannic Acid and Subsequent Hemagglutination by Antiserum, *J. Exp. Med.*, 93, 107~120, 1951.
- 25) Stavitsky, A. B.: Micromethods for the Study of Proteins and Antibodies. 1. Procedure and General Applications of Hemagglutination and Hemagglutination-Inhibition Reactions with Tannic Acid and Protein-Treated Red Blood Cells, *J. Immunology*, 72, 360~367, 1954.
- 26) 大原達, 中川駿一郎・池端隆, 結核における脱感作の研究—特に結核アレルギーと免疫の問題に関連して—: *アレルギー*, 1, 29~35, 昭和27。
- 27) 伝研学友会編, 細菌学実習提要, 346, 東京, 丸善, 昭和35。
- 28) Middlebrook, G., and Dubos, R.: Specific Serum Agglutination of Erythrocytes Sensitized with Extracts of Tubercle Bacilli, *J. Exp. Med.*, 88, 521~528, 1948.
- 29) 小川恕人, 代謝 *Metabolism and Disease*, 2: No. 6, 74~92, 1965.
- 30) 1) リッチ, A.R. 著, 隈部英雄訳, 結核の病理発生論, 332, 東京, 岩波書店版, 昭和29。
- 31) Dixon, F.T., and Maurer, P.H.: Immunologic Unresponsiveness Induced by Protein-Antigens, *J. Exp. Med.*, 101, 245~257, 1955.
- 32) Turk, J. L., and Humphrey, J. H.: Immunological Unresponsiveness in Guinea Pigs. II. The Effect of Unresponsiveness on the Development of Delayed Type Hypersensitivity to Protein Antigens, *Immunology*, 4, 310~317, 1961.
- 33) Battisto, J.R.: and Miller, T.: Immunologic Unresponsiveness Produced in Adult Guinea Pigs by Parenteral Introduction of Minute Quantities of Hapten or Protein Antigens, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 111~115, 1962.
- 34) Gregg, M.B., and Salvin, S.B.: Immunologic Unresponsiveness to Purified Proteins in Guinea-Pigs, *J. Immunology*, 90, 368~371, 1963.
- 35) Dvorak, H. F. Billote, J. B., MacCarthy, J. S., and Flax, M. H.: Immunologic Unresponsiveness in the Adult Guinea Pig. I. Suppression of Delayed Hyperesensitivity and Antibody Formation to Protein Antigens, *J. Immunology*, 94, 966~975, 1965.
- 36) Weigle, W.O., The Suppression of Antibody Production to Serum Protein Antigens in Guinea-Pigs, *Int. Arch. Allergy and Applied Immunology*, 29, 245~263, 1966.
- 37) Dresser, D.W.: Specific Inhibition of Antibody Production. II. Paralysis Induced in Adult Mice by Small Quantities of Protein Antigen, *Immunology*, 5, 378~388, 1962.